

N-コードこはく酸イミド 0.11 g を加えた。同温度で 4 時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル 50 ml を加え、希重曹水、希チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残さにヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒 3 ml を加え、得られる沈殿を濾過することにより、表題の化合物 0.13 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.42 (3H, s)、7.50 (1H, s)、7.93 (1H, s)

[実施例 2] 2-ブromo-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(トリ-n-ブチルスタニル)-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 6.89 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を -78°C に冷却し、n-ブチルリチウムの 1.6 M-ヘキサン溶液を 10.8 ml 加えた。ただちに、1, 1, 2, 2-テトラブromoエタン 1.92 ml を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) で精製して、表題の化合物 1.49 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.41 (3H, s)、7.46 (1H, s)、7.95 (1H, s)

[実施例 3] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸カリウム

a) (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(ヒバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン

(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(カルボキシ)エチル]アゼチジン-2-オン

3. 30 gのトルエン20 ml 溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0. 70 mlを加えた。塩化ピバロイル0. 62 mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5 mlで洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3 S, 4 R) - 1 - [ア릴オキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - (ピバロイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン - 2 - オンの粗生成物3. 72 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0. 20-0. 10 (6 H, m)、0. 60-0. 65, 0. 95-1. 05 (3 H, m)、0. 75-0. 90 (9 H, m)、1. 24, 1. 25 (9 H, m)、1. 30-1. 35, 1. 45-1. 55 (3 H, m)、2. 45-3. 10 (2 H, m)、4. 05-4. 25 (2 H, m)、4. 40-4. 70 (2 H, m)、5. 10-5. 20 (1 H, m)、5. 25-5. 40 (1 H, m)、5. 84-6. 05 (1 H, m)、7. 45-7. 60 (9 H, m)、7. 70-7. 85 (6 H, m)

b) (3 S, 4 R) - 1 - [ア릴オキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

2 - ヨード - 7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール0. 16 gのテトラヒドロフラン2 ml 溶液を-30°Cに冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの1 M - テトラヒドロフラン溶液を0. 6 ml加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物に、(3 S, 4 R) - 1 - [ア릴オキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - (ピバロイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン - 2 - オン0. 37 gのテトラヒドロフラン1. 5 ml 溶液を加え、周囲温度で30分間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液50 mlに加え、酢酸エチル50 mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン 81 mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.08 (3H, s)、-0.06 (3H, s)、0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J=5.8 Hz)、1.46 (3H, d, J=6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55-2.60 (1H, m)、2.65-2.90 (2H, m)、3.75-3.80, 3.90-4.00 (1H, m)、4.15-4.25 (1H, m)、4.55-4.70 (2H, m)、5.10-5.25 (1H, m)、5.35-5.50, 6.00-6.10 (1H, m)、7.45-7.65 (9H, m)、7.70-7.85 (6H, m)、8.00-8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

c) (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン 0.81 g のトルエン 4 ml 溶液を 90°C で 7 時間加熱攪拌した。反応混合物を濃縮して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3）で精製することにより (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 0.46 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.10 (6H, s)、0.90 (9H, s)、1.25-1.30 (6H, m)、2.42 (3H, s)、3.29 (1H, d

d,  $J=5.5, 2.8 \text{ Hz}$ )、 $3.35-3.43$  (1H, m)、 $4.25-4.35$  (2H, m)、 $4.68-4.86$  (2H, m)、 $5.25-5.30$  (1H, m)、 $5.40-5.50$  (1H, m)、 $5.90-6.15$  (1H, m)、 $8.00$  (1H, s)、 $8.30$  (1H, s)

d) (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - (4 - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 0.97 g のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を氷水浴で冷却し、酢酸 1.7 ml、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1M - テトラヒドロフラン溶液 9.1 ml 加えた後、周囲温度で 40 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 50 ml を加え、飽和重曹水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール / 酢酸エチル) で精製して (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 0.72 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ )、1.38 (3H, d,  $J=6.3 \text{ Hz}$ )、2.44 (3H, s)、3.33 (1H, dd,  $J=6.8, 2.8 \text{ Hz}$ )、 $3.40-3.50$  (1H, m)、 $4.24-4.40$  (2H, m)、 $4.70-4.90$  (2H, m)、 $5.28-5.32$  (1H, m)、 $5.43-5.50$  (1H, m)、 $5.90-6.05$  (1H, m)、 $8.02$  (1H, s)、 $8.30$  (1H, s)

e) (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル) - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸カリウム

(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチ

ル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル0.10gの塩化メチレン1.2ml、酢酸エチル1.2ml溶液にアルゴン雰囲気下でトリフェニルホスフィン6.2mg、2-エチルヘキサン酸カリウム65.1mgを加え溶解させた。この反応混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)13.8mgを加え、周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物に塩化メチレン10mlを加え、水3mlで3回抽出する。水槽を合わせ、濃縮して得られる残さをコスモシール40C<sub>18</sub>-PREP(10%メタノール水)で精製することにより表題の化合物53.3mgを得た。

NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (HOD=4.8ppm): 1.24 (3H, d, J=7.1Hz)、1.32 (3H, d, J=6.3Hz)、2.35 (3H, s)、3.50-3.60 (2H, m)、4.20-4.35 (2H, m)、7.85 (1H, s)、8.10 (1H, s)

【実施例4】 (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル]-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]アゼチジン-2-オン

a) (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-4-[(1R)-1-(ピバロイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン

(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(カルボキシ)エチル]-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]アゼチジン-2-オン3.77gのトルエン25ml溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0.73mlを加えた。塩化ピバロイル0.62mlを滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5mlで洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R)

－3－〔（1R）－1－（*t*－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル〕－1－  
〔4－ニトロベンジルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル〕－4－〔（1R）－1－（ビバロイルオキシカルボニル）エチル〕アゼチジン－2－オンの粗生成物4.20gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.10, -0.05 (6H, s)、0.80 (9H, s)、0.60-0.70, 1.00-1.05 (3H, m)、1.20 (9H, s)、1.30-1.35, 1.40-1.45 (3H, m)、2.45-3.10 (2H, m)、3.90-4.25 (1H, m)、4.80 (1H, br s)、4.95-5.00, 5.30-5.40 (2H, m)、7.40-7.60 (9H, m)、7.70-7.85 (8H, m)、8.15-8.25 (2H, m)

b) (3S, 4R)－3－〔（1R）－1－（*t*－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル〕－4－〔（1R）－1－メチル－2－（7－メチルチオイミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール－2－イル）－2－オキソエチル〕－1－〔4－ニトロベンジルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル〕アゼチジン－2－オン

2－ブロモ－7－メチルチオイミダゾ〔5, 1－b〕チアゾール0.13gのテトラヒドロフラン2ml溶液を－30℃に冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの1M－テトラヒドロフラン溶液を0.5ml加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物を－50℃に冷却した(3S, 4R)－3－〔（1R）－1－（*t*－ブチルジメチルシリルオキシ）エチル〕－1－〔4－ニトロベンジルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル〕－4－〔（1R）－1－（ビバロイルオキシカルボニル）エチル〕アゼチジン－2－オンのテトラヒドロフラン2ml溶液に滴下し、同温度で12時間、周囲温度で5時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液50mlに加え、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより表題の化合物68mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.9 H (6H, s)、0.78 (9H, s)、0.98 (3H, d, J=5.9 Hz)、1.15 (3H, d, J=7.1 Hz)、2.40 (3H, s)、2.60-2.70 (2H, m)、2.80-2.90 (1H, m)、3.10-3.20 (1H, m)、4.80-5.00 (2H, m)、6.65-6.75 (2H, m)、7.45-8.25 (19H, m)

【実施例5】 (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン - 2-オン

a) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 4 - [(1R) - 1 - (ベンゾイルオキシカルボニル) エチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン - 2-オン

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (カルボキシ) エチル] アゼチジン - 2-オン 3.30 g のトルエン 10 ml 溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン 0.70 ml を加えた。塩化ベンゾイル 0.58 ml を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン 5 ml で洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 4 - [(1R) - 1 - (ベンゾイルオキシカルボニル) エチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] アゼチジン - 2-オンの粗生成物 3.67 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.13, -0.08, 0.05 (6H, s)、0.73, 0.77, 0.81 (9H, s)、0.63-0.64, 1.05-1.07 (3H, m)、1.32-1.33, 1.56-1.57 (3H, m)、2.

6.9–3.16 (3H, m)、4.11–4.18 (1H, m)、4.40–4.61 (2H, m)、5.08–5.10 (1H, m)、5.27–5.31 (1H, m)、5.90–5.97 (1H, m)、7.44–7.76 (17H, m)、8.00–8.15 (3H, m)

b) (3S, 4R)–1–[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]–3–[(1R)–1–(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]–4–[(1R)–1–メチル–2–(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール–2-イル)–2-オキソエチル]アゼチジン–2-オン

2-ヨード–7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.16gのテトラヒドロフラン2ml溶液を–30℃に冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの1M–テトラヒドロフラン溶液を0.6ml加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物に、(3S, 4R)–1–[アリルベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]–4–[(1R)–1–(ベンゾイルオキシカルボニル)エチル]–3–[(1R)–1–(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]アゼチジン–2-オン0.37gのテトラヒドロフラン1.5ml溶液を加え、氷水浴で30分間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液50mlに加え、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、表題の化合物113mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : –0.08 (3H, s)、–0.06 (3H, s)、0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J=5.8 Hz)、1.46 (3H, d, J=6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55–2.60 (1H, m)、2.65–2.90 (2H, m)、3.75–3.80, 3.90–4.00 (1H, m)、4.15–4.25 (1H, m)、4.55–4.70 (2H, m)、5.10–5.25 (1H, m)、5.35–5.50, 6.00–6.10 (1H, m)、7.45–7.65 (9H, m)、7.70–7.85 (6H, m)、8.00–8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

[実施例6] (3S, 4R)–1–[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホ



スホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリル  
オキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7-メチルチオイミダ  
ゾ [5, 1-b] チアゾール - 2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン - 2  
-オン

a) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ  
リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ)  
エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル)  
エチル] アゼチジン - 2-オン

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ  
リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エ  
チル] - 4 - [(1R) - 1 - (カルボキシ) エチル] アゼチジン - 2-オン  
3. 30 gのトルエン10 ml 溶液を氷水浴で冷却し、トリエチルアミン0.70  
mlを加えた。塩化4-メトキシベンゾイル0.85 gを滴下し、同温度で30  
分間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、不溶物を濾過し、トルエン5 ml  
で洗浄した。濾液を合わせ、溶媒を留去することにより、(3S, 4R) - 1 -  
[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 -  
[(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1  
R) - 1 - (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン -  
2-オンの粗生成物3.90 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.15, -0.10, 0.05, 0.10 (6  
H, s)、0.70, 0.75, 0.80 (9H, s)、0.55-0.60,  
1.05-1.10 (3H, m)、1.30-1.35, 1.55-1.60  
(3H, m)、2.45-3.20 (2H, m)、3.85 (3H, s)、  
4.10-4.20 (1H, m)、4.40-4.75 (3H, m)、5.05  
-5.10 (1H, m)、5.25-5.35 (1H, m)、5.85-6.0  
0 (1H, m)、7.35-7.60 (9H, m)、7.65-7.80 (6H,  
m)、7.95-8.05 (2H, m)、8.05-8.15 (2H, m)

b) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ  
リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ)

エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキシエチル] アゼチジン - 2 - オン  
 2 - ヨード - 7 - メチルチオイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 0.33 g の  
 テトラヒドロフラン 4 ml 溶液を -30°C に冷却し、これに臭化エチルマグネシ  
 ウムの 1M - テトラヒドロフラン溶液を 1.2 ml 加え、同温度で 30 分間攪拌  
 した。この反応混合物を -70°C に冷却し、(3S, 4R) - 1 - [アリルベン  
 ジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1  
 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 -  
 (4 - メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン - 2 - オン  
 0.79 g のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液を加え、-40°C から -50°C で 3  
 時間、-20度で 2 時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶  
 液 100 ml に加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を希塩酸、希重  
 曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
 した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸  
 エチル) で精製することにより、表題の化合物 0.39 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : -0.08 (3H, s)、-0.06 (3H, s)、  
 0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J = 5.8 Hz)、1.46  
 (3H, d, J = 6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55 - 2.60 (1  
 H, m)、2.65 - 2.90 (2H, m)、3.75 - 3.80, 3.90 -  
 4.00 (1H, m)、4.15 - 4.25 (1H, m)、4.55 - 4.70  
 (2H, m)、5.10 - 5.25 (1H, m)、5.35 - 5.50, 6.0  
 0 - 6.10 (1H, m)、7.45 - 7.65 (9H, m)、7.70 -  
 7.85 (6H, m)、8.00 - 8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

【実施例 7】 (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホ  
 スホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリル  
 オキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - (7 - メチルチオイミダ  
 ゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) - 2 - オキシエチル] アゼチジン - 2  
 - オン

a) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニ

リデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン

(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (カルボキシ) エチル] アゼチジン-2-オン  
7.26 g のテトラヒドロフラン 44 ml 溶液にトリエチルアミン 1.53 ml、4-ジメチルアミノピリジン 0.13 g を加えた。塩化 4-ジメチルアミノベンゾイル 2.02 g を加え、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 ml で希釈し、希塩酸、希水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オンの粗生成物 8.91 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : -0.15 - 0.10 (6H, m)、0.50 - 0.55, 1.05 - 1.10 (3H, m)、0.70 - 0.85 (9H, m)、1.30 - 1.35, 1.55 - 1.60 (3H, m)、2.45 - 3.10 (2H, m)、3.03, 3.07 (6H, s)、4.10 - 4.25 (1H, m)、4.40 - 4.75 (3H, m)、5.10 - 5.15 (1H, m)、5.25 - 5.35 (1H, m)、5.90 - 6.00 (1H, m)、7.35 - 7.60 (9H, m)、7.65 - 7.80 (6H, m)、7.85 - 8.00 (4H, m)

b) (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル) - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

2-ヨード-7-メチルチオイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.71 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を -40°C に冷却し、これに臭化エチルマグネ

シウムの1M-テトラヒドロフラン溶液を2.5ml加え、同温度で30分間攪拌した。この反応混合物を-70℃に冷却し、(3S, 4R)-1-[アリルベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[[(1R)-1-(4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル)エチル]-4-[(1R)-1-(4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン1.76gのテトラヒドロフラン6ml溶液を加え、-40℃から-50℃で2時間攪拌した。反応混合物を周囲温度にした後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液100mlに加え、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、表題の化合物1.33gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.08 (3H, s)、-0.06 (3H, s)、0.80 (9H, s)、0.90 (3H, d, J=5.8 Hz)、1.46 (3H, d, J=6.7 Hz)、2.43 (3H, s)、2.55-2.60 (1H, m)、2.65-2.90 (2H, m)、3.75-3.80, 3.90-4.00 (1H, m)、4.15-4.25 (1H, m)、4.55-4.70 (2H, m)、5.10-5.25 (1H, m)、5.35-5.50, 6.00-6.10 (1H, m)、7.45-7.65 (9H, m)、7.70-7.85 (6H, m)、8.00-8.10 (2H, m)、8.56 (1H, s)

【実施例8】 (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム

(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリル3.00gと2-エチルヘキサン酸ナトリウム1.31gより、実施例3-e)と同様にして得られた水抽出液34mlをアセトニトリル34

0 ml へ滴下し、析出した沈殿物を濾取し表題化合物 2.26 g を得た。

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  (HOD=4.8 ppm) : 1.25 (3H, d,  $J=7.2$  Hz)、1.32 (3H, d,  $J=6.4$  Hz)、2.37 (3H, s)、3.50–3.60 (2H, m)、4.25–4.35 (2H, m)、7.90 (1H, s)、8.12 (1H, s)

【実施例 9】 (1S, 5R, 6S) – 6 – ((1R) – 1 – ヒドロキシエチル) – 1 – メチル – 2 – (7 – メチルチオイミダゾ [5, 1 – b] チアゾール – 2 – イル) – 1 – カルバベン – 2 – エム – 3 – カルボン酸ピバロイルオキシメチル

(1S, 5R, 6S) – 6 – ((1R) – 1 – ヒドロキシエチル) – 1 – メチル – 2 – (7 – メチルチオイミダゾ [5, 1 – b] チアゾール – 2 – イル) – 1 – カルバベン – 2 – エム – 3 – カルボン酸ナトリウム 28 mg を DMF に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-30^\circ\text{C}$  で炭酸水素ナトリウム 2 mg 及びピバロイルオキシメチルヨード 0.019 ml を加え 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、半飽和食塩水で 3 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、5 ml まで減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1) で精製することにより表題化合物 27 mg を得た。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.19 (9H, s), 1.27 (3H, d,  $J=7.4$  Hz), 1.35 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.02 (1H, br. s), 2.42 (3H, s), 3.32 (1H, dd,  $J_1=6.5$  Hz,  $J_2=2.8$  Hz), 3.44 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.36 (1H, dd,  $J_1=9.6$  Hz,  $J_2=2.8$  Hz), 5.86, 5.97 (2H, ABq,  $J=5.5$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.28 (1H, s)

MS (TSP) : 494 ( $M^+ + H$ )

【実施例 10】 (1S, 5R, 6S) – 6 – ((1R) – 1 – ヒドロキシエチル) – 1 – メチル – 2 – (7 – メチルチオイミダゾ [5, 1 –

b] チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル(ジアステレオマー混合物)

実施例9と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム26mgと1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルヨードライド31mgより表題化合物24mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29-1.40 (9H, m), 1.59, 1.65 (total 3H, d each, J=5.5Hz), 2.42 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.18-4.28 (4H, m), 6.93 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.37, 8.38 (total 1H, s each)

MS (TSP): 496 (M<sup>+</sup>+H)

[実施例11] (1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル(ジアステレオマー混合物)

実施例9と同様にして、(1S, 5R, 6S)-6-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル)-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム314mgと1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルヨードライド300mgより表題化合物261mgを得た。

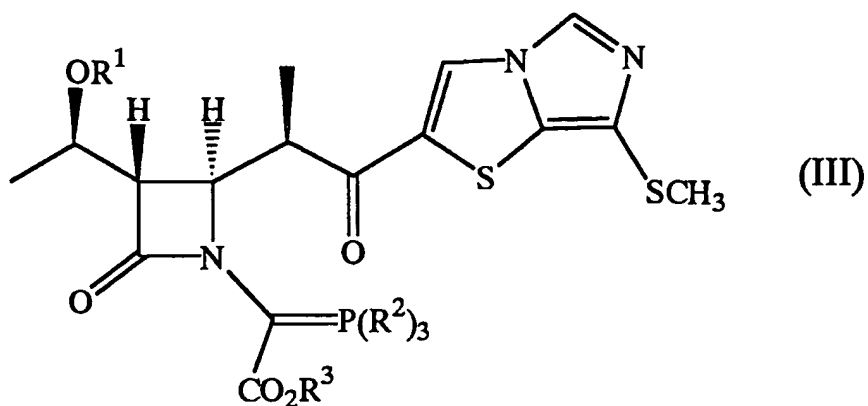
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27 (3H, m), 1.37 (3H, m), 1.20-2.00 (10H, m), 1.59, 1.65 (total 3H, d each, J=5.5Hz), 2.44 (3H,

s), 3.31 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.66 (1H, m), 6.94 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.38 (1H, s)

MS (TSP) : 550 ( $M^+ + H$ )

## 請求の範囲

## 1. 式(III)の化合物:



[上記式中、

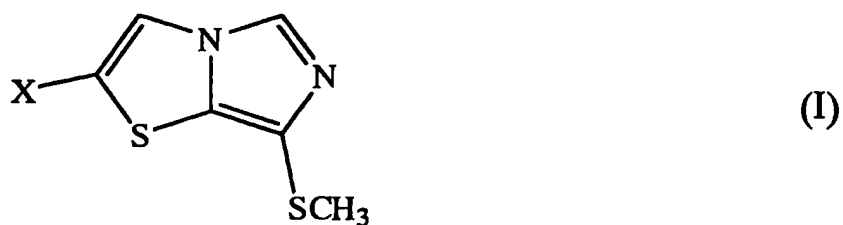
R<sup>1</sup>は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R<sup>1</sup>は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R<sup>3</sup>は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

の製造法であって、

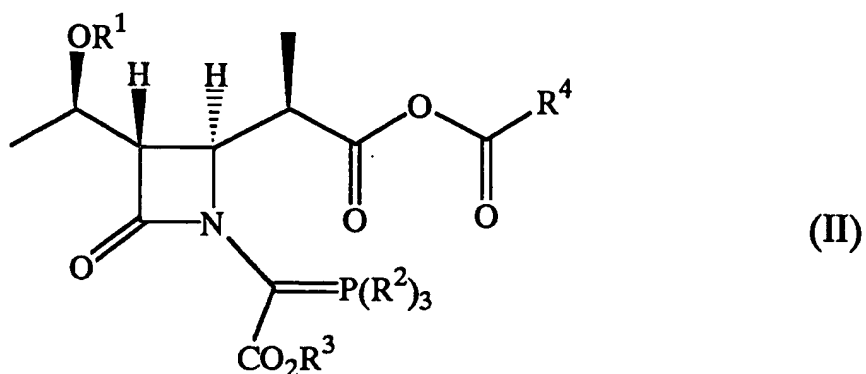
式(I)の化合物:



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式(II)の化合物:





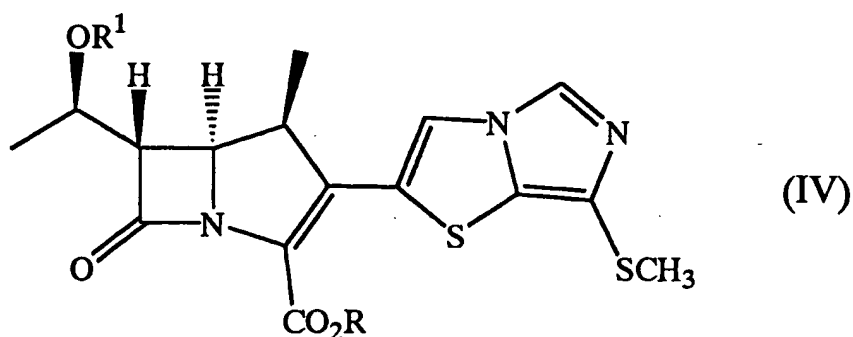
[上記式中、R¹は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および-NR'R' (R'およびR'は、同一または異なっていてもよく、低級アルキル基をあらわすか、あるいはR'およびR'が一緒になって-(CH₂)ₙ-基 (nは2～6の整数)を表す。)からなる群から選択される同一または異なっていてもよい1以

上の基で置換されていてもよいフェニル基を表し、R¹、R²、およびR³は式(III)で定義した内容と同義である。]

とを反応させる工程を含んでなる、製造法。

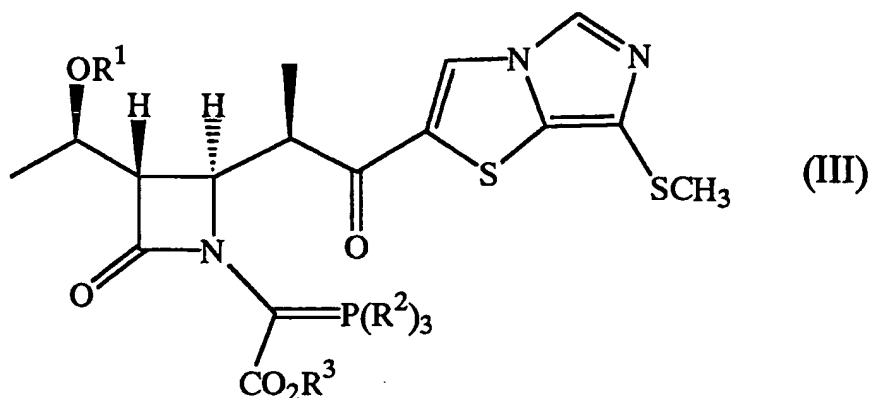
2. R⁴が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、または基-NR'R' (R'およびR'は、請求項1で定義した内容と同義である。)で置換されていてもよいフェニル基を表す、請求項1に記載の製造法。

3. 式(IV)の化合物：



[上記式中、R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、Rは、水素原子または生体内で加水分解され得る基を表すか、あるいは製薬学的に許容される塩を形成するカチオンを表す。] の製造法であって、

式 (III) の化合物



[上記式中、

R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

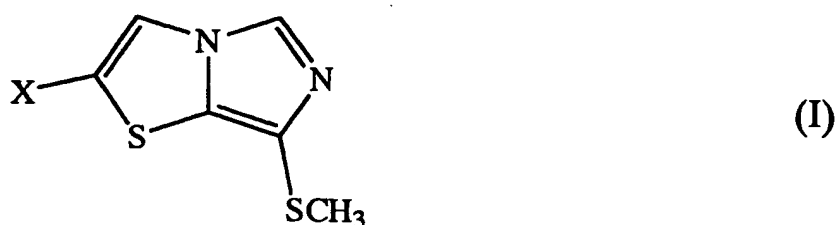
を環化反応に付してカルバペネム環を形成させる工程と

必要であれば、保護基を除去する工程および／または生体内で加水分解され得るエステル残基を導入する工程および／または基-CO₂Rにおいて製薬学的に許容される塩を形成させる工程と

を含んでなる製造法。

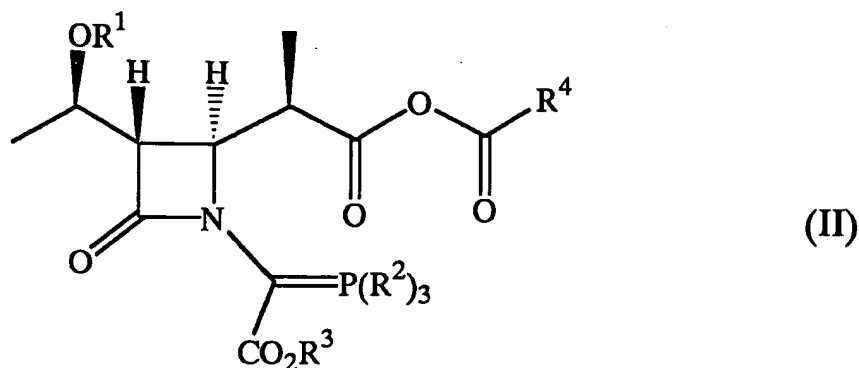
4. 式 (I I I) の化合物の環化反応の前に、請求項 1 または 2 に記載の方法に従って式 (I I I) の化合物を製造する工程を含んでなる、請求項 3 に記載の製造法。

5. 式 (I) の化合物。



[上記式中、Xは、ハロゲン原子を表す。]

6. 式 (I I) の化合物。



[上記式中、

R'は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

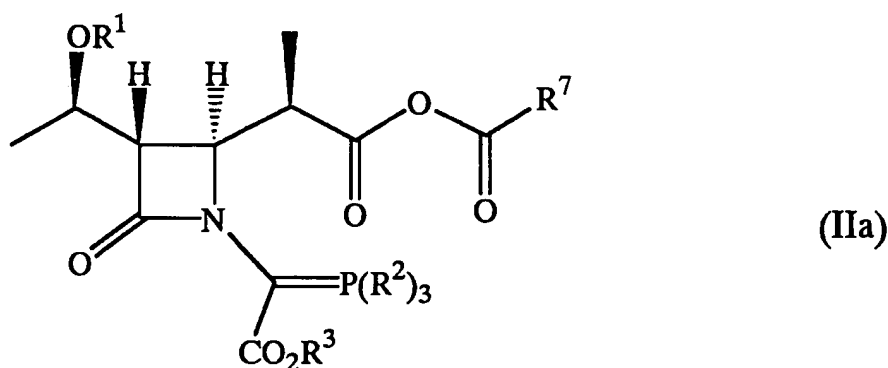
R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

R'は、カルボキシル基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

R'は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、ま

たはハロゲン原子、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルコキシ基、および $-NR'R'$  ( $R'$ および $R'$ は、同一または異なってもよく、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは $R'$ および $R'$ が一緒になって $-(CH_2)_n$ -基 ( $n$ は2~6の整数)を表す。) からの群から選択される同一または異なってもよい1以上の基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

7. 式 (IIa) の化合物。



[上記式中、

$R^1$ は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

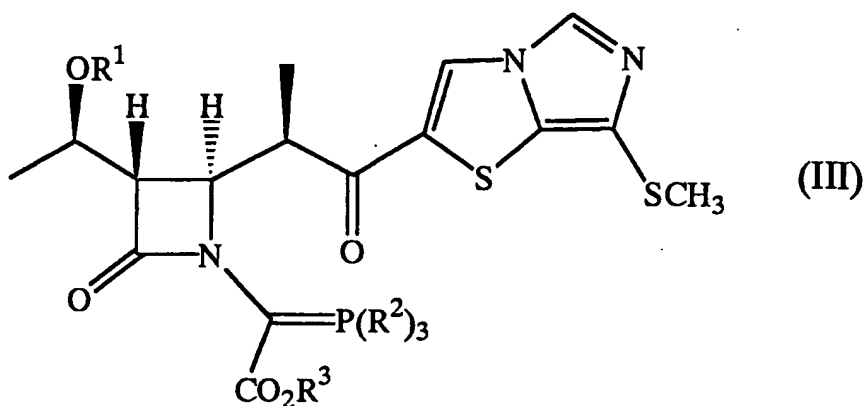
$R^1$ は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基 (このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよいフェニル基を表し、

$R^2$ は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表し、

$R^3$ は、低級アルコキシ基または基 $-NR'R'$  ( $R'$ および $R'$ は、同一または異なってもよく、低級アルキル基を表すか、あるいは $R'$ および $R'$ が一緒になって $-(CH_2)_n$ -基 ( $n$ は2~6の整数)を表す。) で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

8. 式 (III) の化合物。

41



[上記式中、

$\text{R}^1$ は、水素原子または水酸基の保護基を表し、

$\text{R}^2$ は、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子または低級アルキル基（このアルキルは1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、

$\text{R}^3$ は、カルボキシ基の保護基、または生体内で加水分解され得る基を表す。]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00439

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429,  
A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/32760, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 30 July, 1998 (30.07.98) & AU, 9856785, A1 & BR, 9807647, A & EP, 1022279, A1	1-8
PA	WO, 00/6581, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00) & AU, 9948024, A	1-8
A	EP, 760370, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 05 March, 1997 (05.03.97) & WO, 96/28455, A1 & KR, 97702865, A & US, 5990101, A & CA, 2189995, C & CN, 1148390, A	1-8
A	EP, 89139, A2 (Beecham Group PLC), 21 September, 1983 (21.09.83) & JP, 58-174383, A	1-8
A	EP, 10316, A1 (Merk & Co., Inc.), 30 April, 1980 (30.04.80) & US, 4260627, A & DK, 7904462, A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 April, 2001 (24.04.01)	Date of mailing of the international search report 01 May, 2001 (01.05.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00439

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& JP, 55-69586, A & US, 4465632, A  Guthikonda, R. N., et al., "Structure-activity relationships in the 2-arylcarbapenem series: Synthesis of 1-methyl-2-aryl-carbapenems." J. Med. Chem., 30(5), 871-80 (1987)	1-8

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429,  
A61P31/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07F9/568, C07D513/04, 519/00, A61K31/429

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/32760, A1 (明治製菓株式会社), 30. 7 月. 1998 (30. 07. 98) &AU, 9856785, A1 &BR, 9807647, A &EP, 1022279, A1	1-8
PA	WO, 00/6581, A1 (明治製菓株式会社), 10. 2月. 2000 (10. 02. 00), &AU, 9948024, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4H

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3443



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 760370, A1 (明治製菓株式会社), 5. 3月. 1997 (05. 03. 97) &WO, 96/28455, A1 &KR, 97702865, A &US, 5990101, A &CA, 2189995, C &CN, 1148390, A	1-8
A	EP, 89139, A2 (Beecham Group PLC, ), 21. 9月. 1983 (21. 09. 83) &JP, 58-174383, A	1-8
A	EP, 10316, A1 (Merk & Co., Inc.), 30. 4月. 1980 (30. 04. 80) &US, 4260627, A &DK, 7904462, A &JP, 55-69586, A &US, 4465632, A	1-8
A	Guthikonda, R.N., et al., "Structure-activity relationships in the 2-arylcarbapenem series: Synthesis of 1-methyl-2-aryl-cabapenems." J. Med. Chem., <u>30</u> (5), 871-80 (1987)	1-8